Lane Medical Library

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Geheimrat Professor Dr. Frank)

Der Reststickstoff im Blut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Mara Georgiewa
Zahnärztin aus Sofia (Bulgarien)

München 1934

Bayerische Druckerei & Verlagsanstalt G. m. b. H., Müllerstr. 27

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität in München

Referent: Professor Dr. A. Hahn

Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. O. Frank

Meinen Eltern
gewidmet!

Inhalts-Verzeichnis

Seite

Einleitung 5

Der normale Gehalt des Blutes an Rest-N beim Menschen und manchen Haustieren 5

Die einzelnen Bestandteile des Rest-N 7

Albumosen 7

Harnstoff 7

Aminosäuren 8

Ammoniak 9

Harnsäure 10

Kreatin und Kreatinin 11

Indikan 11

Die Bestimmung des Rest-N und seiner Komponenten . 12

Das Verhalten des Rest-N unter physiologischen Bedingungen 15

Das Verhalten des Rest-N und seiner Extraktivstoffe unter pathologischen Verhältnissen 17

Literaturverzeichnis 23

Lebenslauf 28

Die nicht eiweißartigen, stickstoffhaltigen Bestandteile des Serums repräsentieren den sogenannten Reststickstoff, d. h. denjenigen Stickstoff, welcher nach vollständiger Entfernung der koagulablen Proteinstoffe noch in der filtrierten Lösung zurückbleibt. Die Zusammensetzung des Reststickstoffes ist sehr genau untersucht worden, aber noch nicht vollständig gelöst, indem wahrscheinlich in geringer Menge noch unbekannte Stoffe in dem Reststickstoff enthalten sind. Als Repräsentanten des Reststickstoffes sind zu nennen: Harnstoff, Aminosäure, Ammoniak, Harnsäure, Kreatin und Kreatinin, Indikan. Nach Greenwald (64) sind auch die Phosphatide mit einem Wert von 2 mg % der Reststickstoff-Fraktion hinzuzurechnen. Ferner in sehr geringen Mengen Oxyproteinsäuren, Hippursäure und Carbaminsäure [Browinski (28)]. Was die physikochemische Zustandsform des Reststickstoffs anbetrifft, so konnten Ruszniak und Heténvi (138) nachweisen, daß der Reststickstoff in pathologischen und normalen Seren vollständig in krystalloidem Zustand vorhanden ist. Zur Entscheidung dieser Frage haben dieselben Autoren die Ultrafiltrationsmethode angewandt.

Der normale Gehalt des Blutes an Reststickstoff bei Menschen und manchen Haustieren.

Die Menge des Reststickstoffs ist von vielen Forschern, in erster Linie von Bang (8) und Folin (44) bestimmt worden. In 100 ccm Blut fanden: Folin: 280—417 mg Rest-N; Gettler und Bakker (63): 300—450 mg Rest-N; F. S. Hammet (74): 365 mg Rest-N; Bang: 190—390 mg Rest-N.

Ueber den physiologischen Gehalt des Blutes an Rest-N sowie an Aminosäure und Harnstoff am Menschen gibt die folgende Tabelle 1 eine Uebersicht (Bang 8).

Tabelle 1:

	Alter in Jahren	Totaler Rest-N	U + -N mg	Aminosäure-N mg
1. Nabelstrangblut	—	23	13	10
2. Kind	7	24	17	7
3. Kind	12	32	11	21
4. Erwachsener Mensch	24	23	10	13
5. Erwachsener Mensch	60	24	14	10

Der Gehalt an Harnstoff bewegt sich zwischen 6 und 20 mg, mit dem Mittelwert von 15 mg. Der Aminosäuregehalt liegt zwischen 3 und 22 mg, mit dem Mittelwert von 12 mg. Durchschnittlich verhielt sich der Aminosäure-N zum Harnstoff-N wie 1:1,2, d. h. durchschnittlich besteht der Reststickstoff aus gleichen Mengen von Harn-

stoff-N und Aminosäure-N. Nicht unwichtig ist, daß ein hoher Gehalt an totalem Rest-N keineswegs einen entsprechenden hohen Harnstoff bzw. Aminosäuregehalt zeigt.

Die Untersuchungen Bangs (8) über den Reststickstoffgehalt im Blut bei den Haustieren haben das in Tabelle 2 folgende Ergebnis geliefert.

Tabelle 2:

		totaler Rest-N	U+ -N mg	Aminosäure-N mg
1.	Rind	24	12	12
2.	Rind	29	12	17
3.	Kaninchen	51	28	23
4.	„	33	14	29
5.	„	41	19	22
6.	„	42	15	27
7.	Schwein	27	14	13
8.	Hund	34	25	9
9.	„	38	20	18
10.	Katze	24	—	—
11.	„	41	19	22

Im allgemeinen kann man also folgern, daß die physiologischen Werte beim Rind, Pferd, Schaf und Schwein mit denen beim Menschen übereinstimmen, und zwar sowohl betreff Variationsbreite, wie Mittelwert. Aus den Versuchen an Kaninchen geht hervor, daß sämtliche Werte etwas höher als beim Mensch, Rind, Pferd, Schaf und Schwein liegen. Dabei sind die Werte an Harnstoff beim Kaninchen unwesentlich höher als beim Menschen. Der Unterschied des Reststickstoffs ist folglich durch den verschiedenen Gehalt an Aminosäuren bedingt. Bei der Katze liegen die Werte für Aminosäuren ebenfalls höher als beim Menschen. Bei der Katze und dem Hunde liegen die Werte für Harnstoff höher als bei den Pflanzenfressern.

Ueber die Verteilung des Reststickstoffs zwischen Blutkörperchen und Serum unterrichtet die folgende Tabelle 3.

Tabelle 3:

	Rest-N	U+ -N	Aminosäure-N
1. Mensch			
Vollblut	35	14	21
Serum	27	14	13
2. Mensch			
Vollblut	22	15	7
Serum	25	17	8
3. Rind			
Vollblut	19	10	9
Serum	12	9	3
4. Rind			
Vollblut	18	15	3
Serum	17	14	3
5. Kaninchen			
Vollblut	48	33	15
Serum	43	30	13

Aus der Tabelle 3 geht hervor, daß in der Mehrzahl der Versuche das Plasma und Blutkörperchen denselben Rest-N besitzen.

Von den einzelnen Bestandteilen des Rest-N ist der Harnstoff gleichmäßig zwischen Plasma und Körperchen verteilt [Ruszniak und Heténvi (138)]. Die Aminosäuren dagegen befinden sich vorwiegend in den Blutzellen. Bang nimmt an, daß die Aminosäuren der Blutkörperchen nicht vom Serum kommen und also keinem vom Darmkanal aufgenommenen Nahrungsstoff entsprechen, sondern daß sie Produkt der intrazellulären proteolytischen Enzymwirkung sind.

Die einzelnen Bestandteile des Reststickstoffes.

Der Rest-N besteht also aus heterogenen Substanzen, von denen der Harnstoff sowie die übrigen Bestandteile des Blutes als Endprodukte des Stoffwechsels aufzufassen sind, während die Aminosäuren Produkte des intermediären Stoffwechsels darstellen.

Albumosen: Die Frage über das Vorhandensein von Albumosen im Blutserum der normalen Menschen war früher lebhaft umstritten. Es finden sich auch in neuerer Zeit Angaben, die über das Vorkommen von Albumosen im Blute berichten [Achard und Feullie (3)], [Klewitz (91)]. Klewitz behauptet in etwa 30% der Fälle, Albumosen im Blutserum gefunden zu haben. Wolf (166) gibt 0,04 bis 0,18 Albumosen-N auf 1000 an. Hahns (72) Untersuchungen ergaben das Vorhandensein von Albumosen in den Erythrozyten. Abderhalden (1) dagegen konnte im Blute keine höheren Eiweißabbauprodukte finden.

Harnstoff: Der Harnstoff macht durchschnittlich 50% des gesamten Rest-N aus. Nach Folin (44) ist der Mittelwert von Harnstoff 12—15 mg, nach Bang (8) 10—15 mg. Das gesamte Blut enthält 5—8% weniger Harnstoff, als das Serum [Polonowsky und Auguste (126)]. Die Untersuchungen Schröders (145) an Selachiern haben einen sehr hohen Harnstoffgehalt des Serums ergeben. Im Blute des Haifisches hat Schröder 2,6% Harnstoff gefunden. Der Harnstoffgehalt des Blutes eines in Verdauung begriffenen Hundes beträgt etwa 0,05%. Es übertrifft der Harnstoffgehalt des Haifischblutes den des Hundeblutes um das 50fache. Der Harnstoff ist schon unter physiologischen Bedingungen großen Schwankungen unterworfen. Die Vermehrung des Rest-N bei Hunger ist hauptsächlich auf die des Harnstoffs zurückzuführen. Reizungen des n. Splanchicus verursachen eine Erhöhung des Blutharnstoffwertes. Quinguad (128) erklärt die Harnstofferhöhung durch die vermehrte Adrenalinsekretion. Weitere Untersuchungen ergaben, daß nicht selbst das Adrenalin, sondern die Lipoide der Rinde harnstofferhöhend wirken. Koffein verursacht auch eine Erhöhung des Harnstoffs im Blute. [Taschiro (157)]. Nach Richtet (130) scheint das Zentrum für die Regulation der Harnstoffbildung und Ausscheidung in der Regio protuberantialis gelegen zu sein. Stiche in diese Gegend verursachen eine intensive Harnstoffvermehrung, die einen urämischen Tod des Tieres zur Folge hat. Die Blutharnstoffwerte scheinen keine Be-

ziehungen zu den absoluten Körpergewichts- und Größenzahlen zu haben. [Gemeinhardt (62)]. Die Blutharnstoffwerte zeigen eine steigende Tendenz mit zunehmendem Alter auf. Bei Frauen liegen die Werte durchschnittlich 3% mg niedriger als bei Männern. Während der Schwangerschaft ist eine deutliche Herabsetzung des Harnstoffes im Blute zu bemerken. Nach der Deutung Hoevens (78) vermag das Schilddrüsensekret die Nieren zu reizen, wodurch das Ureum in stärkerem Maße ausgeschieden wird.

Aminosäuren: Zum erstenmal wurde von Costantino (37) sowohl das Serum wie die Formelemente auf ihren Gehalt an Aminosäuren untersucht. Es gelang ihm, zu beweisen, daß die Erythrozyten stets mehr Aminosäuren als das entsprechende Serum enthalten. Costantino stellte weiter in seinen Versuchen fest, daß die Aminosäuren von den Formelementen aufgespeichert werden, während Bangs Untersuchungen eine Aufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen für diese nicht ergaben. Um diesen Widerspruch aufzuklären untersuchten Sbarsky und Muchamedoff (141) die Aufnahme der Aminosäuren durch die Erythrozyten in vitro und fanden, daß zwar Glykokoll und Alanin aufgenommen werden, nicht aber Leucin und Tyrosin (Tab. 4).

Tabelle 4:

	Menge des adsorbierten-N	
	mg	Proz.
Glykokoll	0,0046	28,8
Alanin	0,0035	25,7
Leucin	0	0
Tyrosin	0	0

Die Versuche Abderhaldens und Kürtens (2) mit Pferdeerythrozyten ergaben ein negatives Resultat. Bei seinen zahlreichen Untersuchungen konnte Messing (104) feststellen, daß die Verteilung des Aminostickstoffs zwischen Plasma und Erythrozyten nicht von den Eigenschaften der einzelnen Aminosäuren abhängt, sondern eine Konzentrationskurve zeigt, die für alle angewandten Aminosäuren gleich ist.

Die normalen Werte für den Aminosäuregehalt schwanken zwischen 4 und 8 mg % [Bang (8), van Slyke (147), Rosenberg (132), Sloße (146)]. Intravenöse Injektionen verursachen keine Veränderung der Blutwerte [Rosenbaum (131)]. Verfütterung von Aminosäuren bewirkt bei Kaninchen einen vorübergehenden starken Anstieg dieser Fraktion. Durch Tierversuche konnte van Slyke (147) nachweisen, daß die Organe dem Blute Aminosäuren entziehen können. Anstrengungen und Aufnahme eiweißarmer Nahrung bleiben auf dem Aminosäurenspiegel ohne jeden Einfluß [Wolpe (167)]. Durch zahlreiche Versuche an Hund und Kaninchen konnten Noeper und Decourt (117a) zeigen, daß beim Zerfall roter Blutkörperchen innerhalb des Körpers, bei Resorption großer Haematome, nach intraperitonellen Blutinjektionen der Blutaminosäurespiegel ansteigt.

Im Blut kommen auch gebundene Aminosäuren vor, deren Menge viel kleiner als die der freien ist.

Ammoniak: Die für den Ammoniakgehalt des Blutes in der Literatur mitgeteilten Werte sind in den letzten Jahren um $^1/_{10}$% kleiner geworden. Während Nencki und Zaleski (115) 0,28—0,30 mg NH_3-N in 100 ccm Hundeblut nachgewiesen zu haben glaubten, konnten Nash und Benedict (113) in derselben Blutart nur 0,07 bis 0,15 mg % NH_3-N entdecken. Zu noch niedrigeren Zahlen gelangten Folin und Denis (46), Barnett (11) und namentlich Parnas und seine Mitarbeiter (120). Es sind also mit der Vervollkommnung der Methodik immer kleinere Ammoniakmengen im Blut gefunden worden (Nencki und Zaleski (115), Medwedew (163), Folin und Denis (46), Henriques und Christiansen (76), Nash und Benedict (113). Die Hauptaufgabe einer jeden Blutanalyse besteht in rascher Fixation des aktuellen Wertes der Base. Parnas (123) hat gezeigt, daß der Ammoniakgehalt des Blutes in vitro, namentlich in der ersten Zeit nach der Entnahme, sehr rasch ansteigt, und daß dieser Anstieg von der Außentemperatur von der Reaktion und Verdünnung abhängig ist. Nach 24 Stunden ist bei optimalen Bedingungen die Ammoniakbildung abgeschlossen. Diese Tatsache hat einige Forscher zu der Ansicht geführt, daß das zirkulierende Blut unter physiologischen Verhältnissen überhaupt keine Ammoniaksalze enthält [Henriques und Gottlieb (76), Fontes und Jovanowitsch (54)]. Sie betrachteten daher die im frischen Blute nachweisbaren Ammoniakspuren als Kunstprodukt.

Daß die Muttersubstanz zum sogenannten nichtkolloiden-N gehört, wurde von Parnas und Heller (121), Parnas und Taubenhaus (122) festgestellt. Als erster erkannte Jackson (83) das Vorkommen des Adeninnukleotids im menschlichen Blute. Parnas und Heller (121) sprachen zuerst von der Möglichkeit das Adeninnukleotid als Muttersubstanz anzusehen. Später wurde Adeninnukleotid von Hoffmann isoliert und von Buell und Perkins (30) quantitiv bestimmt. György und Röthler (69), sowie Embden (39) haben seine leichte Desaminierbarkeit bei Gewebeautolyse bewiesen. Ein Zusammenhang zwischen Ammoniakbildung im Blute und Desaminierung des Adeninnukleotids wurde von Jost (89) festgestellt. Mozolowski (110) erbrachte später den Nachweis der Entstehung des Ammoniaks aus der Adenylsäure. Nach Freund und Lustig (57) kommen neben dem Adeninnukleotid auch die Karbaminsäureverbindungen als Ammoniakmuttersubstanz in Frage. Die neuesten Krebs-Untersuchungen (95a) ergaben, daß in der Niere aus den Aminosäuren das Ammoniak entsteht. Stanojevic (154) hat, unter Motifizierung der Methode von Parnas und Heller, d. h. durch Beseitigung des Intervalls zwischen Blutentnahme und Pufferung, das Ammoniak im Blute bestimmt. Er fand bei den männlichen Individuen 0,019—0,042, im Mittel 0,026, bei den weiblichen 0,017—0,030, im Mittel 0,023 mg NH_3-N in 100 ccm Blut. Untersuchungen an Schwangeren ergaben: im 8. und 9. Monat

eine nur angedeutete, intrapartum dagegen eine ganz merkliche Hyperammonaemie, die während der ersten Tage des Wochenbetts vollständig abklingt.

Harnsäure: Im Jahre 1861 hat Gabrad (59) die Harnsäure als normalen Bestandteil des Blutes nachgewiesen. Nach Folin (44) betragen die Harnsäurewerte 2—4 mg %. Die folgende Tabelle 5 unterrichtet über einige normale Werte beim Menschen [Folin (44)]: Die gleichen Werte fanden auch Bornstein und Griesbach (26). Benedict (24) dagegen hat etwas höhere Werte als Folin gefunden, etwa 3 mg %. Aehnliche Zahlen gaben auch Morris und Macleod (108).

Tabelle 5:

Fälle	mg Harnsäure in 100 ccm Vollblut
5	0,7—0,9
22	1,0—2,0
11	2,2—3,7

Parentelare Zufuhr von Harnsäure bewirkt eine Veränderung des Harnsäurespiegels im Blut. Die so eingeführte Harnsäure ist dabei nur in ganz kleinen Mengen im Blute wieder zu finden. Von Soetber und Ibrachim (153) wurde festgestellt, daß zirkulierende Harnsäure in ihrer Hauptsache als solche und nicht als Harnstoff ausgeschieden wird. Dieselben Autoren haben weiterhin beobachtet, daß die eingeführte Harnsäure eine erhöhte Harnsäurebildung und Ausscheidung zu bewirken vermag. Das Vorhandensein einer Urikolyse ist noch nicht bewiesen [Bornstein und Griesbach (26)]. Daß die gesamte Harnsäure des Serums frei zirkuliert, wurde von Chabanier, Lebert und Labo Quell (34) bewiesen.

Im Blut sind auch die Vorstufen der Harnsäure (Nukleotide) nachzuweisen. Nach den Untersuchungen Thannhauser und Czoniczer (159) beträgt ihre Menge 2—3 mg in 100 ccm Serum. Der Nukleotid-N ist beim gesunden Menschen etwa zweimal größer als der Stickstoff der freien Purine. Die Hitzekoagulation unter Sulfosalizylsäure ergibt keine Koagulation der Nukleotide. Dadurch aber, daß sie in den Eiweißniederschlag mit übergehen, kann man sie dem Rest-N nicht zurechnen.

Als erste haben Arthur Nicolaier und Max Dohrn (7) gezeigt, daß verschiedene Abkömmlinge der Chinolin-Karbonsäure die Harnsäureausscheidung beim Menschen steigern, in besonders hohem Maße die Phenylchinolinkarbonsäure (Atophan). Ein Absinken der Harnsäurewerte im Blute durch Atophan haben Folin und Lyman (47), und Zuelzer (169) beobachtet. Frank und Pietrulla (55) sahen sogar ein völliges Verschwinden der Harnsäure aus dem Blute. Gudzent, Maase und Zondek (67) fanden bei Atophandarreichung eine Steigerung der Harnsäurewerte im Urin und auch eine vorübergehende Vermehrung der Harnsäure im Blute, nach welchem flüchtigen Anstieg ein langdauerndes Abfallen derselben folgte. Auch Radiumemanation, Radiumsalze und Thorium X haben eine atophan-

ähnliche Wirkung [Gudzent und Löwental (68)]. Milz, Schilddrüsenextrakte und Adrenalin dagegen, verursachen einen Anstieg der Harnsäurewerte im Blute.

Eine Erhöhung der Harnsäure im Blut ist bei Akromegalie des öfteren beobachtet worden. Hypophysenvorderlappenextrakt bewirkt beim normalen Menschen eine Verminderung der Blutharnsäurewerte [Buttu, G. D. Alexianu (33)].

Kreatin und Kreatinin: Im Blut kommen auch kleine Mengen von Kreatin und Kreatinin vor. Bei kreatininloser Kost wird von Myers und Fine (111), Morris (8), Feigl (41) ein Wert von 1—9 mg Kreatinin in 100 ccm Blut angegeben. Als nüchterner Wert für das Kreatinin gelten nach Feigl 5—10 mg, im Mittel 8 mg pro 100 ccm. Jeanbrau und Criste (87) geben als Durchschnitt für das Plasmakreatinin bei Gesunden 10—15 mg. Die Untersuchungen Hahns und Meyers (73a) ergaben für Kreatin 2,6, für Kreatinin 1,07 mg in 100 ccm Rinderserum. Nach Feigl sind das Kreatin und Kreatinin gleichmäßig auf rote Blutkörperchen und Plasma verteilt. Hunter und Campbell (79) dagegen behaupten, daß die roten Blutkörperchen kreatinreicher als das Plasma sind. Das Kreatinin ist stärkeren Schwankungen unterworfen als das Kreatin. Bei Hunger, gemischter Kost und Sporthöchstleistungen wächst der Kreatininwert auf das Doppelte an.

Indikan: Das Indikan wurde von Obermayer und Popper (118) zuerst im pathologisch veränderten Blut bei Urämikern gefunden, dagegen im Serum von Normalen vermißt. Tschertkoff (162) konnte später nachweisen, daß Indikan im Blut nicht nur bei Urämie, sondern auch bei Niereninsuffizienz ohne Urämie auftritt. Erst später hat Haas (70) gezeigt, daß das Indikan einen regelmäßigen Bestandteil des normalen menschlichen Blutes darstellt. Er fand 0,025 bis 0,082 mg pro 100 ccm Blut. Im Gegensatz zum Rest-N, der sich normalerweise in den Geweben in relativ großen Mengen findet, enthalten die Gewebe beim Fehlen von Niereninsuffizienz kein Indikan [Becher (14)].

Tabelle 6:

	Indikan (mg)	Rest-N	
Blut	0,135	37	in 100 ccm Serum
Muskel	Spur	239	in 100 g
Herz	0	232	
Leber	0	242	
Milz	Spur	239	
Gehirn	0	172	
Darm	0	186	

Selbst in der Blutflüssigkeit zeigt das Indikan im Gegensatz zum Harnstoff und Rest-N insofern ein anderes Verhalten, als es nicht gleichmäßig auf Serum und rote Blutkörperchen verteilt ist. Im Serum findet sich regelmäßig ein höherer Indikangehalt, als im Voll-

blut [Becher (44), Tabelle 7]. Die Art der Nahrung bleibt ohne wesentlichen Einfluß.

Tabelle 7:

Diagnose	Rest-N	Indikan Serum	Indikan Vollblut	
1. akute diffuse Glomerolonephritis	36	0,068	0,043	mg in 100 ccm
2. chronische diffuse Glomerolonephritis	49	0,153	0,077	
3. chronische diffuse Glomerolonephritis	95	0,176	0,102	
4. maligne Sklerose	337	1,680	1,560	
5. sekundäre Schrumpfniere	323	1,539	0,630	

Rübsamen (137) konnte feststellen, daß der Blutindikanspiegel in der Schwangerschaft selbst bei gesunden Frauen im allgemeinen durchschnittlich höher steht, als bei nicht Graviden.

Die Bestimmung des Rest-N und seiner Komponenten.

Die Bestimmung des Rest-N macht sich für die Diagnose und Prognose der Nephritiden und der nicht entzündlichen Nierenerkrankungen unentbehrlich.

Die Hauptrolle bei der Bestimmung des Rest-N spielt die Fällung der Eiweißkörper. Die meisten Autoren ziehen es vor, die Eiweißkörper durch verschiedene Fällungsmittel zu beseitigen. O. Folin und Denis (48) empfehlen Methylalkohol, ebenfalls die Metaphosphorsäure. A. Hahn (73) und E. Koth (73) verwenden die Phosphorwolframsäure. I. Bang (9) benutzt die Phosphormolybdansäure. Greenwald (65) empfiehlt die Trichloressigsäure. Fischer (42) gebraucht das Uranacetat. Die Fällungsmethoden sind mit gewissen Nachteilen verbunden, z. B.:

1. Ein gewisser Teil des Rest-N kann durch die Eiweißniederschläge zurückgehalten werden, 2. die Rest-N-Werte bei den verschiedenen Fällungsmethoden stimmen nicht überein [Minnich (105)]. Es wird deswegen von vielen Autoren versucht, die Ultrafiltration für Enteiweißung biologischer Flüssigkeiten anzuwenden. In neuerer Zeit hat Wilenski (165) einen Ultrafiltrationsapparat angegeben, mittels welchem 1 ccm vollständig eiweißfreies Ultrafiltrat pro 1 Minute zu gewinnen ist.

Eine unerläßliche Bedingung bei der Bestimmung des Rest-N ist es, daß das Blut in seiner Gerinnung verhindert werde.

Es gibt folgende Arten quantitativer Rest-N-Bestimmung:

1. Die kolorimetrische Methode Folins (49): Das Prinzip dieser Methode ist folgendes: In dem nach Folin enteiweißten Blut wird der Stickstoff des Blutfiltrates nach Kjeldahl in Ammoniak übergeführt. Dieser wird dann nach Zusatz von Neßlers Reagens direkt in der Veraschungsflüssigkeit der Kjeldahl kolorimetrisch bestimmt, indem man es mit einer Standardlösung von bekanntem Ammoniakgehalt vergleicht. Der Vergleich geschieht am besten im Kolorimeter von Dubasy, und der gesuchte Wert errechnet sich aus der Formel:

$$\frac{\text{Stand der Vergleichslösung} + 30}{\text{Stand der zu bestimmenden Lösung}} = \text{mg Rest-N in 100 ccm Blut.}$$

Die Genauigkeit der kolorimetrischen Bestimmung wird von manchen Autoren bestritten [Schittenhelm und Harpuder (142)]. Es sind deswegen in der Literatur viele Umänderungen dieser Methode anzutreffen [Groak (66), Brossa (27), Anderson (6)].

2. Mikrobestimmung des Rest-N, mittels jodometrischer Titration nach Bang (10). Denselben Gang hat auch die Mikromethode von Ryuzo Iwatsuro (140). Das Prinzip der Methode beruht in folgendem: erstens wird die Veraschung der Substanz mit Schwefelsäure ausgeführt, zweitens findet die Oxydation des entstandenen Ammoniaks mittels Hypobromit statt und schließlich wird durch jodometrische Titration die noch in der Lösung verbliebene Hypobromitmenge bestimmt.

3. Manometrische Methode zur Bestimmung des Rest-N von R. Iwatsuro, I. Nakai, T. Ito und H. Kobayashi (81). Die Methode beruht auf der Bestimmung des durch Natriumhypobromit entwickelten Stickstoffgases. Eine manometrische Methode ist auch von van Slyke (148) beschrieben worden.

4. Quantitative Bestimmung des Rest-N mittels des Stufenphotometers [Karl Urbach (163)]. Ihr Prinzip ist, den Gehalt an Stickstoff des enteiweißten Blutes nach direkter Neßlerisation des Gemisches stufenphotometrisch zu bestimmen.

In neuerer Zeit ist es vielfach versucht worden, die Bestimmung des Rest-N durch die Bestimmung seiner Bestandteile zu ersetzen, z. B. durch die Bestimmung der Harnsäure, des Indikans, usw.

Harnstoffbestimmung: Diese kann erfolgen:

1. Quantitative Harnstoffbestimmung mittels Bromlauge [Ivon, Ambard und Hallion vidae (80)], J. Barcopt und R. Subeck (129), H. Strauß (155), K. L. Gad Andersen (60). Das Prinzip der Methode ist: Fällung der Proteinstoffe des Blutes und Bestimmung des Harnstoffes in Filtrate mit Bromlauge. Diese Methode wurde aber zurückgedrängt, bis sie in neuerer Zeit wegen ihrer Einfachkeit wieder von van Slyke (179) empfohlen wurde. H. Kamijo (90) hat neuerdings ebenfalls ein Verfahren mit Bromlauge angegeben. Eine einfache Bestimmung des Harnstoffs ermöglicht das Urometer von Buichiro Matsumeto (32), indem der Harnstoff mittels Bromlauge zersetzt und der so entstandene Stickstoff volumetrisch bestimmt wird.

2. Bestimmung des Harnstoffes mittels Urease [Pinguissen (125)].

Aminosäurebestimmung:

1. Kolorimetrische Bestimmung nach Folin (50). Die Methode besteht darin, daß in der auf eine bestimmte alkalische Reaktion gebrachte Aminosäurelösung durch Naphtochinonsulfonsäure eine

organgegelbe Färbung entwickelt, die dann kolorimetrisch mit einer ähnlich behandelten Standardlösung von Glykokoll verglichen wird. Eine kolorimetrische Methode ist auch von Herzfeld (77) und Frey (58) angegeben, welcher die Ninhydrinreaktion zugrunde liegt.

2. Gasometrische Methode nach van Slyke (150). Diese Methode gibt immer höhere Werte der Aminosäuren als die kolorimetrische Methode Folins. Auch die neue manometrische Methode von van Slyke (151) gibt zu hohe Werte.

3. Titrimetrische Methode [Linderstrom-Lang (99)]. Das Prinzip dieser Methode liegt auf der Titration „aller einigermaßen stark basischen stickstoffhaltigen Gruppen" mit alkalischer Salzsäure in azetonhaltiger Flüssigkeit, unter Verwendung von $^{\alpha}$ — Naphthylrot als Indikator, oder Indikator auch 2, 4, 2′, 4′, 2′ — pentamethoxytriphenylkarbinol nach H. Lund (102). Mittels dieser Methode haben Konrad Zirm und Johann Benedict (168) Bestimmung der Aminosäuren im Serum ausgeführt und gefunden, daß die mit der Folin'schen Methode enthaltenen Werte mit der titrimetrischen Methode gut übereinstimmen, während die mit der manometrischen Methode immer höher liegen (Tabelle 8).

Tabelle 8:

	van Slyke	Folin mg % Amino - N	titrimetrische Meth.
Normales Serum I	6,80	5,95	5,77
Normales Serum II	7,30	—	6,74
Normales Serum III	8,25	7,00	7,16
Leberzirrhose	11,40	9,90	11,25

Ammoniakbestimmung: Alle älteren Methoden der Ammoniakbestimmung haben nur eine geschichtliche Bedeutung [Nencki und Zaleski (116), Medwedew (103), Henriques und Christiansen (75), Nash und Benedict (114)]. Einen Wendepunkt bedeuten erst die Arbeiten von Folin und Denis (51). Den Höhepunkt bilden die grundlegenden Untersuchungen von Parnas und Mitarbeiter (124). Von Parnas (123) wurde eine Methode der Ammoniakbestimmung ausgearbeitet, die zum erstenmal ermöglichte, den aktuellen Wert des Blutammoniaks zu erfassen. In letzter Zeit ist eine neue Methode von Torsten Teorell (161) ausgearbeitet worden. Das Prinzip der Methode ist, die Oxydation von Ammoniak mit einem Ueberschuß von schwach alkalischem Natriumhypobromit und die Bestimmung des Ueberschusses durch Titration mit einer sauren Lösung von Naphtylrot (Benzoe-azo-$^{\alpha}$-naphtylamin).

Harnsäurebestimmung:

1. Die kolorimetrische Bestimmung der Harnsäure geht überall auf die Blaufärbung zurück, die auftritt, wenn Phosphorwolframsäure in alkalischer Lösung reduziert wird. Folin und Denis (52) haben zum erstenmal die Phosphorwolframsäure angewandt. Bene-

dict (24) und Morris (109) verwenden ein Arsenwolframsäurereagens. Eine Modifikation der Methoden von Folin, Benedict und Morris stellt die Methode von Thannhauser (160) dar. Stefan Ruszniak und Ella Hatz (139), gelang es, eine maßanalytische Methode auszuarbeiten, bei welcher der Farbenumschlag aus der Entfärbung der die Lösung blau färbenden Komponente besteht. Diese Methode ermöglicht die Bestimmung der Harnsäure mit großer Sicherheit bis zur Genauigkeit + 0,01 mg.

2. R. Vladescu (164) ersetzt die Kolorimetrie durch Titration der mit Harnsäurereagens gefärbten Lösungen mit Chlorwasser. Ein ganz neues Verfahren zur Bestimmung der Harnsäure verwendet Flatow (43). Er benutzt die stöchiometrisch verlaufende Oxydation der Harnsäure mit Ferrizyankali in alkalischer Lösung. Den Ueberschuß des Oxydationsmittels titriert er mit indigoschwefelsaurem Natrium zurück.

Die Bestimmung des Indikans erfolgt meistens kolorimetrisch [Snapper und van Bommel van Vloten (152)].

Für die Bestimmung des Kreatin und Kreatinin ist von Myers und Hahn (112) eine kolorimetrische Methode ausgearbeitet worden, die eine Abänderung von Koplowitz (94a) erfahren hat. Ferner ist noch die Methode von A. Hahn und Meyer (73a) zu erwähnen.

Das Verhalten des Rest-N unter physiologischen Bedingungen.

Hunger bewirkt einen Anstieg des Rest-N. Diese Steigerung betrifft ausschließlich den Harnstoff, während der Aminosäurengehalt unverändert bleibt [Bang (8)]. Die Versuche Bangs über die Wirkung des Hungers sind in der Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9:

	totaler Rest-N	Harnstoff-N	Aminosäure-N
Wohlernährt	27	9	18
Wohlernährt	29	12	17
Nach 5 Tagen Hunger	46	40	6
Wohlernährt	48	33	15
Wohlernährt	46	—	—
Nach 4 Tagen Hunger	60	47	13
Wohlernährt	51	28	23
Wohlernährt	46	26	20
Nach 6 Tagen Hunger	265	142	23

Die Steigerung des Harnstoffes ist auf die bei Hunger stark verminderte Harnabsonderung zurückzuführen [Bang (8)]. Die folgenden Versuche zeigen, daß die Steigerung des Harnstoffes im Blute wirklich von dem Wassermangel abhängig ist (Tabelle 10).

Tabelle 10:

Versuchstag	Versuch Nr. 1 Rest-N	U + -N	Amino-säure-N	Versuch Nr. 2 Rest-N	U + -N	Amino-säure-N	Anmerkungen
1	53	22	31	50	15	35	
2	47	16	30	39	14	25	100 ccm Wasser mit der Magensonde eingeführt
3	30	20	10	42	13	29	
4	38	20	18	—	18	—	
5	—	25	—	35	—	—	
6	40	23	17	32	20	12	Fütterung täglich
7	50	19	31	42	16	26	
8	38	14	24				
15	abgebrochen			88	57	31	9—15 Tage wieder Hunger ohne Wasserzufuhr

Verfütterung von Eiweiß verursacht bei Mensch und Hund Steigerung des Rest-N. Diese Steigerung entspricht ausschließlich der des Harnstoffes, während der Aminosäuregehalt unverändert bleibt oder absinkt [Bang (8), Tabelle 11].

Tabelle 11:

Mensch Versuch Nr. 1	Rest-N	U + -N	Aminosäure -N	Versuch Nr. 2 Rest-N	U + -N	Amino-säure-N
Präformiert	22			23	verl.	—
10.30 Uhr	900 gr Fleisch als Karbonaden gegessen			9a m. 750 gr Fleischkarbonaden		
3 Std. später	26	16	10	35	35	6
6 „ „	36	36	0	39	27	12
9 „ „	27	28	0	24	19	5
24 „ „	—	—	—	25	18	7
Hund						
Präformiert	37			28		
10.20—10.30 Uhr	550 gr Fleischbrei gefressen			9.40—9.50 Uhr	500 gr Fleisch gefressen	
3 Std. später	46	47	0	45	32	13
6 „ „	51	41	10	59	41	18
9 „ „	37	25	12	57	40	17
24 „ „	27	16	11	21	8	13

Bei gewöhnlicher Nahrung dagegen kommt es zu keiner nachweisbaren Steigerung des Harnstoffes oder der Aminosäuren im Blute. Der Rest-N wird unter normalen Verhältnissen während des Tages von der Nahrung nicht beeinflußt [Bang (8), Tabelle 12].

Tabelle 12:

Versuchs-Nummer	Rest-N	U + -N	Aminosäure-N
1	31	20	11
	34	14	10
	30	16	14
2	22	13	9
	22	12	10
	20	10	10
3	31	13	18
	33	13	20
	33	15	18

Die Kaninchen verhalten sich von Hunden und Menschen verschieden. Im Gegensatz zur Fütterung mit Eiweiß bedingt die Zufuhr von Aminosäuren an Kaninchen eine deutliche Steigerung des Aminosäuregehaltes im Blute. Der Gegensatz zwischen Fütterung von Aminosäuren auf der einen Seite und Eiweiß anderseits ist in der Tabelle 13 wiedergegeben.

Tabelle 13:

		total Rest-N	U + -N	Aminosäure-N
Präformiert		38	14	24
10 Minuten	nach Eingabe von Glykokoll	37	15	25
20 „		40	12	25
30 „		40	14	26
1 Stunde		53	12	41
2 Stunden		56	—	—
3 „		58	23	35
6 „		64	24	40
10 „		49	22	27
24 „		45	17	28
Präformiert				
1 Stunde	nach Eingabe von Kasein	24	12	12
4 Stunden		26	19	17
6 „		25	12	13
10 „		21	10	11

Eine Erhöhung des Rest-N im Alter ist von vielen Autoren beobachtet worden [Folin (44), Feigl (41)]. Bang (8) dagegen findet bei Greisen oft niedrigere, bei Kindern höhere Werte für Rest-N und Harnstoff.

Bei der Ermüdung nimmt der Rest-N ab [Bernadi (25)]. Zur Zeit der Menstruation steigt der Rest-N an. An dem Anstieg ist weder Harnstoff noch Harnsäure, Kreatinin, Amino-N oder Adenin beteiligt, sondern die chemisch undefinierte Fraktion [Erikson, Statu und Ruth-Okey (40)]. Während der Schwangerschaft fanden manche Autoren eine Erhöhung des Rest-N. Kofstein (94) dagegen faßt die Azotämie in der Schwangerschaft als eine Komplikation auf. Der prozentuale Rest-N-Gehalt der Europäer in den Tropen liegt höher als derjenige bei den Eingeborenen [Radsma 128a)].

Das Verhalten des Rest-N und seiner Extraktivstoffe unter pathologischen Verhältnissen.

Die größte Bedeutung wurde der Bestimmung des Rest-N und seiner Komponenten bei den verschiedensten Arten von Nierenerkrankungen zuteil. Experimentell hat besonders Bang (8) das Verhalten des Rest-N bei Nierenschädigungen verfolgt. Sublimatvergiftung verursacht eine Albuminurie, die von einer Rest-N Retention begleitet ist. Es erfolgt dabei hauptsächlich eine Steigerung der Harnstoffraktion, die Aminosäurefraktion bleibt dagegen unverändert (Tabelle 14).

Tabelle 14:

		Rest-N	U + -N
Präformiert		29—32 mg	8— 9 mg
1. Tag	nach der	34—37 „	17—20 „
2. „	Sublimat-	34—41 „	20—22 „
3. „	vergiftung	30—32 „	22—32 „
4. „		31—32 „	19—16 „

Einverleibung von Kaliumchromat verursacht ebenfalls eine Retention des Rest-N, dies ist aber anfangs ganz unbedeutend, der maximale Retentionswert tritt dann ein, wenn die Albuminurie größtenteils verklungen ist (Tabelle 15).

Tabelle 15:

		Rest-N mg	U + -N mg	Harn ccm	Albuminurie
Präformiert		44—45	21—25	—	—
1. Tag		48	27	94	+++
2. „		64	35	80	+++
3. „		77	45	95	0
4. „		111	102	0	++
5. „		189	155	5	0
6. „		198	187	160	+
7. „	nach Kalium-	194	167	320	+
8. „	chromat-	167	146	215	+
9. „	einver-	155	125	265	+
10. „	leibung	150	130	60	+
11. „		100	86	170	+
12. „		106	82	215	+
13. „		93	77	60	+
14. „		58	38	75	Spur
15. „		27	16	16	0

Die Versuche über das Verhalten des Rest-N bei Leberinsuffizienz hat Bang (8) an phosphorvergifteten Tieren angestellt. Es ergab sich dabei eine bedeutende Steigerung der Aminosäurefraktion und weiter eine geringere Steigerung der Harnstoffraktion (Tabelle 16).

Tabelle 16:

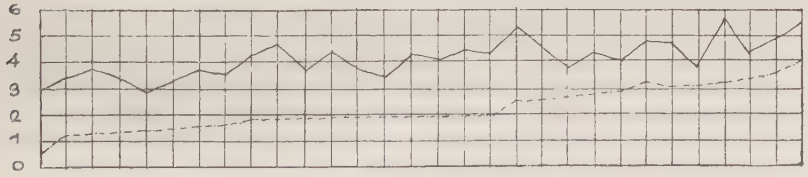
		Rest-N	U + -N	Aminosäure-N
Präformiert		24	10—10	16
1. Tag		41	11	31
2. „	nach der	40	9	31
3. „	Intox.	27	9	18
4. „		32	12	21

Ueber die anatomische Lokalisation der Rest-N-Retention nach experimenteller Niereninsuffizienz beim Hund konnte Franke (56) feststellen, daß die Retention nicht die Folge von Glomerulilläsion, sondern von dem im Epithel der tubuli kontortis lokalisierten Veränderung ist. Bei akuten Nierenerkrankungen, sowie in akuter Verschlimmerung chronischer Prozesse macht sich eine erhebliche Rest-N-Vermehrung des Blutes bemerkbar [Barot und Hetényi (13)], welche die prozentuale Erhöhung des Gewebes übertrifft. Bei Nephrose, Amyloidose, bei Nephritiden toxischen Ursprungs ist in-

folge des pathologisch gesteigerten Eiweißzerfalles die Erhöhung der Gewebswerte höher. Bei ausgesprochenen chronischen Prozessen ist die prozentuale Erhöhung der Blut- und Gewebswerte eine annähernd gleichmäßige. Auch die Urämie geht am häufigsten mit einer Erhöhung des Rest-N einher, diese kann aber auch negativ ausfallen. Bei der Urämie und der Höhe des retinierten Rest-N besteht ebenfalls kein genauer Parallelismus. Bei der experimentellen Urämie geht die Anhäufung des Rest-N im Blute in der Regel mehr oder weniger gleichmäßig vor sich, zuweilen jedoch auch in Sprüngen [Dalmatow (38)]. Bei manchen Infektionskrankheiten wurde auch eine Rest-N-Erhöhung beobachtet, die aber nicht dem Fieber parallel verläuft [Cohn (36)].

Es ist nicht angängig, aus der Höhe des Blut-N auf die Gesamt-Rest-N-Retention im Körper zu schließen. Lichtwitz (98) und Monakow vertreten den Standpunkt, daß die Blutretention nur einen unbekannten Bruchteil der Gesamtretention darstellt. Monakow (106) hat sich ebenfalls mit der Frage beschäftigt, inwieweit die Blutuntersuchung einen Rückschluß auf die Gesamtretention gestattet. Ein Parallelismus zwischen Blut-Rest-N und Gewebs-Rest-N wird von ihm im allgemeinen geleugnet. Nach seiner Auffassung häufen sich die Eiweißschlacken bei zunehmender Retention zuerst in den Geweben an und erst nach Ueberfüllung dieser Speicher findet ein Schlackenanstieg im Blute statt. Rosenberg (133) dagegen stellt doch einen ungefähren Parallelismus zwischen Blut- und Gewebsretention fest. In den unten angegebenen Kurven hat Rosenberg die Blut- und Gewebs-Rest-N-Werte zusammengestellt (Tabelle 17).

Tabelle 17:



Blut und Muskel Rest-N von 30 azotämischen Nierenkranken

—.—.—.—.— Blut-Rest-N ———— Gewebs-Rest-N

In diesem Punkte stimmen die Ergebnisse Rosenbergs mit denen von Becher überein. Aus allem diesem folgt, daß der Rest-N des Blutes einen guten Indikator, aber kein absolutes Maß der gesamten N-Retention am Körper darstellt.

Ein beträchtlicher Anstieg des Rest-N ist auch bei einer Reihe von schweren Vergiftungen (Barbitursäure, Lysol usw.) ohne nachweisbare Schädigung der Nierenfunktion zu bemerken [Popper, Ludwig, Audor Schlechter (127)]. Bei Kohlenoxydvergiftungen bei Kaninchen, Menschen und Meerschweinchen beobachtete Büttner

(31) einen erheblichen Abfall des Rest-N im Blute, dem ein Anstieg der Rest-N-Werte im Blute folgte. Der Abfall wird nach Büttner als intermediäre Oxydationsstörung gedeutet.

Schon beim normalen Menschen unterliegt der Harnstoff größeren Schwankungen. Bei dem durch Fieber hervorgerufenen erhöhten toxischen Eiweißzerfall zeigt er beträchtlich erhöhte Werte, ebenfalls bei Niereninsuffizienz. Bei urämischem Symptomenkomplex zeigt der Harnstoff bisweilen eine Abnahme seiner Werte, trotz weiterhin bestehender Rest-N-Erhöhung.

Erhöhungen der Aminosäuren kommen auch unter pathologischen Verhältnissen nur selten vor. Eine stärkere Vermehrung fanden Neuberg und Richter (117) bei akuter gelber Leberatrophie. Bei Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen und Diabetis findet man meist normale Werte. Doch wurden auch hier Erhöhungen beobachtet. Eine mäßige Erhöhung der Aminosäuren fanden Wolpe (167) und Becher (19) bei akuten Infektionskrankheiten und essentieller Hypertonie. Beträchtlich hohe Werte zeigen die Aminosäuren bei Leukämien. Eine geringe Zunahme im Vergleich zu der des Rest-N und seiner Komponenten zeigen die Aminosäuren bei Niereninsuffizienz.

Gleichzeitig mit den freien zeigen auch die gebundenen Aminosäuren eine Erhöhung, während bei Niereninsuffizienz ein Anwachsen der gebundenen auch allein möglich sein kann. Die größte Steigerung zeigen die gebundenen Aminosäuren bei Leukämien.

Bei Krankheiten mit endokrinen Störungen fand Wolpe (167) in einem Fall von Basedow normale, in einem Fall von Myxödem erhöhten Aminosäuregehalt.

Einspritzungen von Reizmitteln verursachen Steigerung des Aminosäurespiegels.

Bei manchen Krankheiten kommt eine Erhöhung des im Blut vorhandenen Ammoniaks hinzu. In Fällen von Karzinom fanden Adler und Schwerin (5) mäßig erhöhte aktuelle, deutlich erniedrigte virtuelle Werte. Auch bei der perniziösen Anämie findet man eine starke Plasma-NH_3-Anreicherung. Bei Diabetis dagegen werden stets normale Werte beobachtet.

Zahlreiche Untersuchungen von Kraus (95) an Nierenkranken ergaben, daß nicht die Harnstoff- sondern die Harnsäureausscheidung diejenige Partialfunktion der Niere ist, die am ehesten leidet. Die gleichen Feststellungen trafen auch Myers (112), Fine und Lugh. Bei schweren Nephritiden beobachteten Garrd (61), Jacksch (84), Strauß (156), Kocher (92), Brugsch (29) und Schittenhelm (143) eine Harnsäureerhöhung im Blut. Die akuten Nephritiden zeigen vor dem Anstieg des Harnstoffes eine Vermehrung der Blutharnsäurewerte. Bei den chronischen Nephritiden ist oft ihre Vermehrung der einzige Befund im Blut. Bei verschiedenen Arten von Nephrosen ist der Harnsäuregehalt des Blutes normal und steigt nach Schädigung der Konzentrationsfähigkeit als erster Bestandteil des Rest-N an. Die

Harnsäurevermehrung begleitet auch oft die quatartigen Schrumpfnierenerkrankungen, jedoch braucht es nicht immer der Fall zu sein. Reine Hypertonien, welche keine Zeichen einer Nierenaffektion bieten, gehen sehr oft mit einer Vermehrung der Blutharnsäure einher.

Bei der Beschreibung der Gicht hat Garrad (61) gezeigt, daß die Vermehrung der Harnsäure im Blut ein pathognomonisches Zeichen dieser Krankheit ist. Folin und Denis behaupteten sogar, daß jedes Anzeichen einer Harnsäureerhöhung auf eine der vielgestaltigen Formen der gichtischen Diathese schließen lasse. Bei Gichtkranken nehmen die Blutzellen von der zugesetzten Harnsäure mehr als gewöhnlich auf [M. Jakoby und H. Friedl (82)]. Während bei Säuerung des Blutes Harnsäure in die Blutzellen übertritt, ist dies bei alkalischer oder neutraler Reaktion kaum der Fall. Die wiedergegebene Tabelle der Autoren zeigt, daß die Zahlen der Gichtkranken denen bei Säuerung des Blutes, die Werte normaler Menschen jedoch mehr denen bei alkalischer Reaktion entsprechen.

Tabelle 18:

ph 6,46	93,25	ph 7,38	99,0
Gicht	93,2	nicht Gichtkranke	97,6

Außer bei Nierenerkrankungen tritt eine Harnsäureerhöhung auch bei den folgenden Erkrankungen auf: Leukämie und Pseudo-Leukämie [Magnus Lewy (97), Kocher (93), Brugsch und Schittenhelm (144)], Pneumonie [Kocher (93)], Erysipel, Polykythämie und Sepsis [Kocher (93)]. Samt Kreatinin kann die Harnsäure bei schwerer Herzinsuffizienz und in coma diabeticum vermehrt sein [Rosenberg (134), Jaksch (86), Monakow (107)]. Manche Karzinomfälle weisen nach Kocher (93) erhöhte Blutharnsäurewerte auf. Kohlenoxydvergiftungen oder auch andere Vergiftungen schweren Grades werden von vermehrter Harnsäure im Blut begleitet.

Im allgemeinen steigt der Kreatingehalt im Blut gleichzeitig mit der Erhöhung des Reststickstoffs an. In Anfangsstadien chronischer Nierensklerosen wird des öfteren eine isolierte Kreatininvermehrung beobachtet. Fortwährende Erhöhung des Kreatinins ergibt bei chronischer Nephritis eine ungünstige Prognose. Raphael (129) stellte ein Absinken des Kreatinins im Blute bei zentralen nervösen Erkrankungen fest.

Die Untersuchungen Obermayers und Poppers (119) und Jolles (88), G. Haas (71), Rosenberg (135) u. a. wiesen dem Verhalten des Indikanspiegels bei Nierenkrankheiten erhöhte Bedeutung zu. Eine Zunahme an Indikan findet sich: bei sämtlichen chronischen Nierenerkrankungen, bei vielen akuten Funktionsstörungen der Nieren, wie Anurie, Nephrolitiasis, Pyelonephritis usw. Bei akuter Nephritis dagegen, trotz bestehender Niereninsuffizienz und hohem Rest-N-Spiegel, ist die Indikanerhöhung ganz unbedeutend. Bei Auftreten

des urämischen comas nimmt der Indikanwert im Blut nicht zu, sondern kann sogar abnehmen [Klein (91a)]. Die bei manchen Nierenkranken im Vergleich zum Rest-N frühzeitig erfolgende Erhöhung des Blutindikans bei beginnender Niereninsuffizienz und die relativ stärkere Vermehrung derselben im Gegensatz zum Harnstoff und Rest-N erklärt Becher (14) dadurch, daß die vorwiegende Anhäufung des Indikans im Blut und die des Rest-N und Harnstoffs in den Geweben erfolgt. Bei Eklampsien hat Rosenbaum (137) einen steilen Anstieg des Indikans beobachtet. Hohe Indikanwerte sind bei Erkrankungen des Darmes, besonders des Dünndarmes, anzutreffen [Haas (70)].

Tabelle 19:

	Indikangehalt in mg in 100 ccm Serum	Rest-N in 100 ccm Serum in mg
1. Obstipation; jeden 3. Tag nur Stuhlgang; Indikan im Harn positiv	0,06	—
2. Dysentherie	0,087	—
3. Abklingende Dysentherie	0,07	—
4. Träger Stuhlgang; Bauchfelltuberkulose . .	0,06	—
5. Lungen- und Bauchfelltuberkulose. Indikanreaktion im Harn positiv	0,100	—
6. Hartnäckige Obstipation	0,068	—
7. Ileus, eingeklemmte Hernie, seit 6 Tagen kein Stuhlgang. Gangrän einer Dünndarmschlinge	0,145	0,054

Die aromatischen Oxysäuren, welche im normalen Blute nur in Spuren zu finden sind, zeigen eine geringe Zunahme bei einigen Infektionskrankheiten, Herzinsuffizienz und Leberzirrhose [Becher, Litzner, Doenecke (20)].

Eine stärkere Vermehrung beobachteten dieselben Autoren im coma Diabeticum. Das größte Anwachsen erfolgt bei Niereninsuffizienz. Becher (21) weist darauf hin, daß die aromatischen Oxysäuren für die urämische Azidose mitverantwortlich gemacht werden können, wie die aliphatischen Oxysäuren im Blut für die diabetische Azidose.

Für die freundliche Ueberlassung des Themas und die mir erteilten Ratschläge möchte ich Herrn Professor Dr. Hahn bestens danken.

Literatur

1. Abderhalden: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 58, S. 702, 1921.
2. Abderhalden u. Kürten: Pflüger's Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 189, S. 311, 1921.
3. Achard u. Feullié: Alb. dans le plasma C. R. Bd. 83, S. 1535, 1920.
4. Adelsberg u. Taubenhaus: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 113, S. 1, 1916.
5. Adler E. u. Schwerin: Klin. Wochenschr. Nr. 25, S. 1188, 1927.
5. Anderson Arthur K. and Stacey F. Howell: I. labor. a chim. med. Bd. 16, S. 183—186, 1930.
7. Arthur Nicolaier, Max Dohrn, Zuelzer: Berlin. Klin. Wochenschr. S. 2101, 1911.
8. Bang I.: Biochem. Ztschr. Bd. 72, S. 104, 1916.
9. — Biochem. Ztschr. Bd. 142, 1923, zit. von Minnich.
10. — Mikromethodik zur Blutuntersuchung, München-Wiesbaden, I. F. Bergmann, 1922.
11. Barnett: Journ. of biol. chem. Bd. 29, S. 459.
12. Barcopt: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 116, S. 58, 1914, zit. v. Subac.
13. Bardt u. Hetényi: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 154, 1922.
14. Becher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 8, 1919
15. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 134, S. 325, 1920.
16. Becher, Litzner u. Doenecke: Münch. Med. Wochenschr. S. 1611, 1924; S. 1077, 1924; S. 1676, 1925.
17. Becher, Litzner u. Täglich: Ztschr. f. klin. Med. Bd. 104, S. 186 u. 195, 1926. Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 4, 1926.
18. Becher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 135, S. 1, 1922.
19. Becher u. Hermann: Münch. Med. Wochenschr. S. 1069, 1925.
20. Becher, Litzner u. Doenecke: Ztschr. f. klin. Med. 29, 1916.
21. Becher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 145, 5/6, S. 333, 1924.
22. — Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 4, S. 147, 1926.
23. Becher, Litzner u. Täglich: Münch. Med. Wochenschr. Jg. 72, S. 1676, 1925.
24. Benedict: Journ. of biol. chem. 12, 1912.
25. Bernadi: Boll. d. Soc. Ital. di Biol. Sperim Bd. 3, Heft 1, S. 123, 1928.
26. Bornstein u. Griesbach: Biochem. Ztschr. Bd. 101, S. 184, Bd. 106, S. 190, 1920.
27. Brosser G. A., E. L. Gedda: Giorn. Acad. med. Torino Bd. 93, S. 211/227, 1930.
28. Browinsky: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 113, S. 56, 1921.
29. Brugsch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922, zit. von Kraus.
30. Buell u. Perkins: Journ. of biol. chem. Bd. 76, S. 95, 1928.
31. Büttner: Ztschr. f. exp. Med. Bd. 88, S. 363—369, 1931.
32. Buichiro Matsumoto: Biochem. Ztschr. Bd. 246, S. 383, 1932.
33. Buttu G. D.: Alexiania e. G. de Flora, Festschr. Marinesco, 147, 1933.

34. Chabanier, Lebert u. Labo-Quell: cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 38, 1922.
35. Chevalier: cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 93, S. 303, 1925.
36. Cohn: Dtsch. Med. Wochenschr. Nr. 7, 1922.
37. Costantino: Biochem. Ztschr. Bd. 55, 411 u. 419, 1913.
38. Dalmatow: Ztschr. exp. Biol. i. Med. Nr. 31, S. 8—16 u. dtsch. Zus.-Fass. S. 16—17, 1922 (russisch).
39. Embden: Klin. Wochenschr. 6, 628, 1927.
40. Erikson, Statu u. Ruth-Okey: Journ. of biol. chem. Bd. 91, S. 715—792, 1931.
41. Feigl: Biochem. Ztschr. Bd. 81, S. 14, 1917, Bd. 87, S. 1, 1918, Bd. 105, S. 255, 1920.
42. Fischer: Biochem. Ztschr. Bd. 142, 1923, zit. von Minnich.
43. Flatow: Biochem. Ztschr. Bd. 176, 178, 1926.
44. Folin: Journ. of biol. chem. Bd. 41, 1920.
45. Folin u. Denis: Journ. of biol. chem. Bd. 11, S. 527, 1912.
46. —— Journ. of biol. chem. Bd. 48, S. 72, 1921.
47. Folin u. Lyman: Journ. of pharmakol. a. exp. therapeut. Bd. 4, S. 538, 1913.
48. Folin u. Denis: Biochem. Ztschr. Bd. 142, 1923, zit. von Minnich.
49. Folin: Dtsch. Med. Wochenschr. S. 278, 1927; Journ. of biol. chem. Bd. 59, S. 377, 1922.
50. Folin u. Wu: Journ. of biol. chem. Bd. 51, S. 377, 1922.
51. Folin u. Denis: Journ. of biol. chem. Bd. 11, S. 161, 1912.
52. —— Journ. of biol. chem. Bd. 12, 1912.
53. Folin: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922, zit. von Kraus.
54. Fontes u. Jovanowitsch: Bull. Soc. chim. biol. Bd. 7, S. 1044, 1925.
55. Frank u. Pietrulla: Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. Bd. 77, S. 361, 1914.
56. Franke C. R.: Soc. biol. Paris Bd. 102, S. 1086—1088, 1929.
57. Freund u. B. Lustig: Biochem. Ztschr. Bd. 232, S. 442, 1931.
58. Frey: Arch. f. Gynäk. Bd. 126, S. 383, 1925.
59. Gabrad: Natur und Behandlung der Gicht, Würzburg 1868.
60. Gad Andersen: R. C. Bd. 99, S. 1, 1919.
61. Garrad: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922, zit. von Kraus.
62. Gemeinhardt: Ztschr. f. exp. Med. Bd. 88, S. 622—629, 1933.
63. Gettler u. Baker: Journ. of biol. chem. Bd. 25, S. 212, 1916.
64. Greenwald: Handbuch der Biochemie Bd. 4, S. 107, 1925, zit. nach Morawitz
65. — Biochem. Ztschr. Bd. 142, 1923, zit. nach Minnich.
66. Groack: Biochem. Ztschr. Bd. 209, S. 148, 1929.
67. Gudzent, Maase u. Zondek: Ztschr. f. klin. Med. Bd. 86, S. 35, 1918.
68. Gudzent u. Löwenthal: Ztschr. f. klin. Med. Bd. 86, S. 35, 1918.
69. György u. Röthler: Biochem. Ztschr. Bd. 187, S. 194, 1927.
70. Haas G.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119, S. 176, 1916; Bd. 121, S. 304, 1917.

71. Haas G.: Münch. Med. Wochenschr. Nr. 31, 1915.
72. Hahn: Berl. Klin. Wochenschr. 558, 702, 1921.
73. Hahn u. Kooth: Biochem. Ztschr. Bd. 149, zit. nach Morawitz.
73a. Hahn u. Meyer: Ztschr. f. Biologie, S. 247, 1922.
74. Hammet: Journ. of biol. chem. Bd. 41, 1920.
75. Henriques u. Christiansen: Biochem. Ztschr. Bd. 78, S. 165, 1916, Bd. 80, S. 103, 1916.
76. Henriques u. Gottlieb: Ztschr. f. phys. chem. 138, 254, 1924.
77. Herzfeld: Biochem. Ztschr. Bd. 59, S. 249, 1914.
78. Hoeven: Leiden, Diss. 1930, 70, holländisch.
79. Hunter u. Campbell: Journ. of biol. chem. Bd. 53, 1918.
80. Ivori, Ambard u. Hallion: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 118, 58, 1914, zit. von Subac.
81. Iwatsuru, I. Nakai u. K. Kobayashi: Biochem. Ztschr. Bd. 256, S. 18, 1932.
82. Jacobi u. Friedl: Biochem. Ztschr. Bd. 234, S. 46, 1931.
83. Jackson: Journ. of biol. chem. 57, 191, 1932.
84. Jacksch u. Schittenhelm: Ztschr. f. exp. Path. und Therapie Bd. 4, S. 481, 1907.
85. Jacksch: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922, zit. von Kraus.
86. — Dtsch. Med. Wochenschr. 1890, S. 741.
87. Jeanbrau u. Christe: cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 65, 1923.
88. Jolles A.: Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 94, 1915.
89. Jost: Bibl. üb. d. ges. phys. u. exp. Path. 42, 561, 1928.
90. Kamijo: Biochem. Ztschr. Bd. 246, S. 383, 1932.
91. Klewitz: Albumosen im Blut, Dtsch. Arch. f. ges. inn. Med. 416, 1921.
91a. Klein O.: Klin. Wochenschr. Jg. 4, S. 1190, 1925; S. 1057, 1925.
92. Kocher: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922, zit. von Kraus.
93. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105, 1914.
94. Kofstein: Gynéc et obstetr. Bd. 23, S. 57—64, 1931.
94a. Koplowitz: Biochem. Ztschr. Bd. 211, S. 475, 1929.
95. Kraus: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922.
95a. Krebs: Ztschr. f. phys. chem. Nr. 217, S. 191, 1933; Nr. 218, S. 157, 1933.
96. Landsberg: Wien. Arch. f. inn. Med. S. 236, 946, 1922.
97. Levy Magnus: Virch. Arch. Bd. 152, 107, 1898.
98. Lichtwitz: Klin. chem. Berlin, 1918; Praxis der Nierenkrankheiten Berlin 1925.
99. Linderstrom u. Lang: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 173, S. 32, 1928.
100. Litzner: Klin. Wochenschr. Jg. 5, Nr. 4, S. 147, 1926.
101. Ludwig Gozony: Biochem. Ztschr. Bd. 142, 1923, zit. von Minnich.
102. Lung H.: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 174, S. 275, 1928.
103. Medwedew: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 72, S. 410, 1911.
104. Messing: Biochem. Ztschr. Bd. 218, S. 54, 1930.
105. Minnich: Biochem. Ztschr. Bd. 142, 1923.
106. Monakow: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 115, S. 47, 1914.

107. Monakow: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 123, S. 276, 1917; Bd. 133, S. 129, 1920.
108. Morris: Journ. of biol. chem. Bd. 21, S. 201, 1915.
109. — Journ. of biol. chem. Bd. 50, S. 55, 1922.
110. Mozolowski: Biochem. Ztschr. Bd. 206, S. 150, 1929.
111. Myers u. Fine: Journ. of biol. chem. Bd. 15, S. 283, 1912; Bd. 21, S. 377, 1915.
112. Myers: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922, zit. von Kraus.
113. Nash u. Benedict: Journ. of biol. chem. Bd. 48, S. 463, 1921.
114. —— Journ. of biol. chem. Bd. 48, S. 72, 1921.
115. Nencki u. Zaleski: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 35, 385, 1897.
116. —— Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 36, 1895; 37, 1896.
117. Neuberg u. Richter: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 419, 1904.
118. Obermayer u. Popper: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 8, 1911, zit. von Becher.
119. —— Ztschr. f. klin. Med. 72, 1911.
120. Parnas u. Heller: Biochem. Ztschr. Bd. 152, S. 1, 1924; Parnas ebendaselbst Bd. 155, S. 347, 1925; Parnas u. Taubenhaus ebendaselbst Bd. 159, S. 298, 1925; Parnas u. Klisiecki ebendaselbst Bd. 169, S. 455, 1926; Bd. 173, S. 294, 1926.
121. Parnas u. Heller: Biochem. Ztschr., Bd. 152, S. 21, 1924.
122. Parnas u. Taubenhaus: Biochem. Ztschr. Bd. 159, S. 306, 1925.
123. Parnas: Biochem. Ztschr. Bd. 155, S. 247, 1925.
124. Parnas u. Mitarbeiter: (Bd. 78, S. 165, 1916; Bd. 86, S. 103, 1916; Bd. 151, S. 1, 1924; Bd. 155, S. 247, 1925; Bd. 159, S. 298, 1925; Bd. 169, S. 255, 1926; Bd. 172, S. 442, 1926) Biochem. Ztschr.
125. Pinguissen: Mikromethodik, 3. Aufl., Leipzig 1925.
126. Polonowsky u. Auguste: cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 87, S. 27, 1922.
127. Popper Ludwig u. Audor Schlechter: Klin. Wochenschr. S. 1252, 1933.
128. Quinguad: cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 88, S. 1242, 1923.
128a. Radsma, Dienst: Volksgesdht. Nederl. Indie Bd. 19, S. 227—232, 1930.
129. Raphael: Americ. Journ. of the med. sciences Bd. 104, S. 67, 1919.
130. Richtet fils. ch., i ct Jean Dublineau: J. phys. et Path. gén. Bd. 31, S. 64 u. 81, 1933.
131. Rosenbaum: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, S. 420, 1924.
132. Rosenberg: Chem. Zentr. Blatt S. 2 und 87, 1914.
133. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 47, S. 1488, 1921.
134. — Münch. Med. Wochenschr. Nr. 26, 1916; Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 86, S. 15, 1920.
135. — Arch. f. klin. Med. Bd. 121, S. 304, 1917.
136. Roß R.: Arch. f. exp. Path. Bd. 76, S. 110, 1914.
137. Rübsamen: Arch. f. Gynäk. Bd. 117, S. 394, 1922.
138. Rusznjak u. Hetényi: Biochem. Ztschr. Bd. 113, S. 56, 1921.
139. Rusznjak Stefan u. Ella Hatz: Biochem. Ztschr. Bd. 252, S. 420, 1933.
140. Ruyzo Iwatsuro: Biochem. Ztschr. Bd. 125, S. 442, 1928.

141. Sbarsky u. Muchamedoff: Biochem. Ztschr. Bd. 155. 1925.
142. Schittenhelm u. Harpuder: Ztschr. f. exp. Med. Bd. 27, S. 54, 1922.
143. Schittenhelm: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 138, 1922.
144. — Ztschr. f. exp. Pathol. und Therap. Bd. 4, S. 481, 1907.
145. Schröder: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 14, S. 576, 1890.
146. Slosse: Arch. internat. de phys. Bd. 18, S. 242, 1921.
147. Slyke, van: Journ. of biol. chem. Bd. 16, S. 87, 1913.
148. — Journ. of biol. chem. Bd. 71, S. 235, 1927.
149. — Journ. of biol. chem. Bd. 83, S. 449, 1929.
150. — Journ. of biol. chem. Bd. 9, S. 185, 1911.
151. — Journ. of biol. chem. Bd. 83, S. 425, 1929.
152. Snapper und van Bommel van Vloten: Klin. Wochenschr. Nr. 15, S. 718, 1922.
153. Soetber F. u. Ibrachim: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 35, S. 1, 1902.
154. Stanojevic: Biochem. Ztschr. Bd. 239, S. 257, 1931.
155. Strauß H.: Die Nephritiden, 3. Aufl., S. 88, 1920.
156. — Die chron. Nierenentz. in ihrer Entwicklg. auf die Blutflüssigkeiten, Berlin 1902, S. 25.
157. Taschiro, Tohoko: Journ. of exp. med. Bd. 6, Nr. 5/6, S. 630, 1925.
158. Taubenhaus u. Mozolowski: Biochem. Ztschr. Bd. 181, S. 85, 1927.
159. Thannhauser u. Czoniczer: Hoppe-Seyler's Ztschr. Bd. 110, S. 307, 1920.
160. Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 1929, S. 208.
161. Törsten Teorell: Biochem. Ztschr. Bd. 248, S. 246, 1932.
162. Tschertkoff: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 8, 1911, zit. von Becher.
163. Urbach Karl: Biochem. Ztschr. Bd. 252, S. 406, 1932.
164. Vladescu R.: Bull. de la soc. d. chim. biol. Bd. 10, S. 602, 1928.
165. Wilenski: Biochem. Ztschr. Bd. 204, S. 433, 1929.
166. Wolf: L'Albumosémie As. Ann. de med. 10, 185, 1921.
167. Wolpe: Münch. Med. Wochenschr. Bd. 71, S. 363, 1924.
168. Zirn Konrad u. Benedict Johann: Biochem. Ztschr. Bd. 243, S. 312, 1931.
169. Zuelzer: Berl. Klin. Wochenschr. S. 2101, 1911.

Lebenslauf

Am 8. Juni 1911 wurde ich als Tochter des prakt. Arztes Konstantin Georgiew und seiner Ehefrau Elena, geb. Milewa in Tschomakowzi, Bulgarien, geboren. Mit dem 6. Lebensjahr trat ich in die Volksschule in Sofia ein, kam nach 4 Jahren in das VIII. Progymnasium in Sofia und nach weiteren 3 Jahren in das „Erste Gymnasium in Sofia", an dem ich am 7. Juni 1929 die Reifeprüfung bestand. Mit dem Winterhalbjahr 1929/30 begann ich ein zweisemestriges Studium der allgemeinen Medizin an der Universität in Sofia, entschloß mich dann aber an der hiesigen Ludwig-Maximilians-Universität mein Studium in der Zahlheilkunde fortzusetzen und legte nach 2 vorklinischen Semestern und unter Anrechung eines Halbjahres allgemeiner Medizin in Sofia, am 2. Oktober 1931 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Mit dem Ablauf von vier weiteren Semestern bestand ich im November 1933 an der Universität München das zahnärztliche Staatsexamen.

München, im Februar 1934.

Mara Georgiewa.